

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

593

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bension-Nicolas ARVAY

Né à Bucarest, le 14 mars 1907

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT
DES
ACCIDENTS SÉRIQUES

LEUR PRÉVENTION AU MOYEN DE L'INGESTION D'ÉPHÉDRINE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bension-Nicolas ARVAY

Né à Bucarest, le 14 mars 1907

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT

DES

ACCIDENTS SÉRIQUES

LEUR PRÉVENTION AU MOYEN DE L'INGESTION D'ÉPHÉDRINE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

DOYEN... M ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie
 ZIMMERN Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER ...	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON ONCLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

Professeur de Clinique médicale.
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A M. LE DOCTEUR MARC CHEVALLEY
Médecin des hôpitaux de Paris

A M. LE DOCTEUR PIERRE-PAUL LÉVY

Qui ont dirigé ce travail.

A M. LE DOCTEUR LOUIS LAEDERICH
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a encouragé et nous a aidé.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL METZGER
Accoucheur de l'Hôpital Bretonneau

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

1926. A M. LE PROFESSEUR GOSSET.
— A M. LE PROFESSEUR GILBERT (*in memoriam*).
1927. A M. LE PROFESSEUR RATHERY.
— A M. LE PROFESSEUR LENORMANT.
— A M. LE DOCTEUR HALBRON.

Externat :

1928. A M. LE DOCTEUR RICHE.
1929. A M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE.
1930. A M. LE DOCTEUR LAEDERICH.

Interne provisoire :

1931. A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LARDENNOIS.
— A M. LE DOCTEUR TOUPET.
1932. A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-VALENSI.
— A M. LE DOCTEUR PIERRE BOURGEOIS.
1933. A M. LE DOCTEUR CHEVALLEY.
— A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ METZGER.

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DES ACCIDENTS SÉRIQUES

LEUR PRÉVENTION AU MOYEN DE L'INGESTION D'ÉPHÉDRINE

Les accidents sériques.

Sont actuellement incomparablement plus fréquents et souvent plus graves que lors des débuts de la sérothérapie. Les bienfaits du traitement par le sérum ne sont pas à mettre en balance avec les incidents qui peuvent résulter de l'application de cette méthode. Toutefois, le nombre sans cesse accru des réactions sériques, incite à trouver des moyens propres à les enrayer.

Nous nous proposons d'étudier l'action d'un médicament qui semble assez efficace, *l'éphédrine*, sur des sujets ayant reçu une ou plusieurs injections de sérum.

Il s'agit de malades suivis par nous dans le service de diphtérie de notre maître, M. Chevalley, à l'hôpital du Bastion 29. Nous avons également profité des observations obligeamment communiquées par M. Pierre Paul Lévy, qui a été le premier à employer cette méthode, à établir la technique, et qui l'avait déjà expérimentée dans d'autres hôpi-

taux (Communication à l'Académie de Médecine, mai 1933). C'est en suivant ses indications que nous avons essayé ce traitement.

Nos malades (adultes et enfants) ont tous été traités par des injections sous-cutanées et intramusculaires de sérum antidiphtérique.

Les auteurs classiques décrivent des réactions sériques d'ordre général et local.

I. — Accidents d'ordre général.

Les accidents d'ordre général peuvent être tardifs ou précoces.

a) *Les réactions tardives* sont de beaucoup les plus fréquentes. Elles surviennent du septième au quinzième jour et le plus souvent vers le septième ou huitième jour.

L'ensemble de leurs manifestations cliniques, individualisé par Von Pirquet et Schick, sous le nom de *maladie sérique*, est constitué par :

Des manifestations cutanées : urticaire surtout ; érythèmes divers : simple, polymorphe, marginé aberrant de Marfan, morbiliforme, scarlatiniforme. De l'œdème, souvent très marqué.

A ces manifestations cutanées s'ajoutent :

L'adénopathie, les manifestations algiques et articulaires, le prurit.

Enfin des troubles de l'état général : température, état saburral du tube digestif, malaise général, courbature, céphalée.

On a décrit des *formes graves* de la maladie sérique, avec fièvre à 40°, œdèmes très marqués, albuminurie notable, malaise général très intense. Nous n'en trouvons aucune parmi nos observations.

Nous ne parlons pas des *formes atypiques* de la maladie sérique, dont la plus importante est la paralysie, car de telles manifestations sont rares au cours de la sérothérapie antidiphthérique.

b) *Les réactions générales précoces* de la maladie sérique peuvent être immédiates, réaction du *premier quart d'heure* de Péhu et Durand, revêtant le tableau du choc colloïdoclasique et pouvant aboutir à la mort.

Plus rarement de telles réactions peuvent se voir quelques heures seulement après l'injection sérique, ce sont les *réactions de la première journée*, dont Péhu et Durand ont observé quelques cas mortels, au cours des réinjections sériques.

Enfin, certains accidents précoces ressemblent en tous points aux tardifs, dont ils ne se différencient que par leur apparition du deuxième au cinquième jour.

Les réactions sériques très intenses, de même que les manifestations vraiment graves, s'observent surtout chez des sujets qui subissent une réinjection de sérum, de 10 à 14 jours au moins après une pre-

mière dose. Il y a de même toute une série de sujets prédisposés. Le terrain joue un rôle de premier plan dans la maladie sérique, et sont particulièrement aptes à faire des accidents, les asthmatiques, les urticariens, les sujets atteints d'anaphylaxie alimentaire, de maladie de Quincke. On sait également que les épileptiques, les eczémateux, les insuffisants hépatiques sont très sensibles.

II. — Réactions locales.

Les réactions locales de la maladie sérique consistent surtout en phénomènes cutanés : au point de réinjection formation d'un œdème dur, qui très rapidement produit une tuméfaction, parfois volumineuse (c'est l'équivalent du phénomène d'arthrus).

Tels sont les différents accidents qu'on peut voir au cours d'un traitement antidiphthérique. Un dernier point sur lequel nous voulons insister, c'est la fréquence des accidents sériques, au cours d'un pareil traitement.

Fréquence des accidents sériques.

Il nous semble que les proportions jusqu'à présent indiquées restent au-dessous de la réalité. Le nombre des accidents sériques, actuellement observés dans les hôpitaux de Paris, paraît supérieur au chiffre indiqué par la plupart des livres classiques.

Les premières statistiques donnaient des chiffres d'ensemble oscillant entre 14 et 16 %. Ces chiffres sont aujourd'hui nettement insuffisants.

Marfan et Opert comptent une proportion de 40 % d'accidents chez l'adulte, de 12 % seulement chez l'enfant, et chez celui-ci d'autant moins de réactions qu'il est moins âgé.

Dans la totalité des accidents sériques, les réactions précoces, du premier quart d'heure, occupent une place très restreinte, de même que les accidents locaux, qui sont, tout de même, un peu plus fréquents.

L'immense majorité des accidents sériques rentrent dans le cadre des manifestations tardives. Soit maladie du sérum proprement dite, avec l'ensemble de ses symptômes locaux et généraux, soit, le plus souvent, manifestations isolées ou légères.

On se rend compte de leur extrême fréquence,

quand on suit de près les malades, et qu'on note les moindres incidents. Ceux-ci sont parfois vraiment frustes : léger érythème fugace, autour du point de piqure, ne durant que quelques heures; arthralgies ou myalgies minimales que les enfants ne savent pas toujours bien localiser; crochet thermique sans autre manifestation, mais apparaissant bien à l'époque des accidents sériques, et qui par ailleurs ne peut être expliqué par aucune autre cause.

A l'hôpital du Bastion 29, où nous avons également à nous occuper d'un service de rougeole, enfants, on faisait à tous les entrants 10 à 20 cmc. de sérum antidiphthérique de l'Institut Pasteur, à titre prophylactique. Il s'agissait donc d'une injection unique, chez des enfants de 6 mois à 7-8 ans, rarement plus âgés, et n'ayant pour ainsi dire jamais reçu du sérum antérieurement. Malgré ces conditions, aussi bonnes que possible pour supporter le sérum, nous avons relevé 50 % d'accidents sériques, bénins, dans la grande majorité des cas. Pendant notre séjour à l'hôpital Bretonneau, MM. Guillemot et Grenet, ont eu l'extrême obligeance de nous laisser consulter les dossiers de leurs malades du service de diphtérie.

Nous nous sommes borné à trier les observations, et à mettre de côté toutes celles qui portaient la mention : « érythème sérique ».

Sur les 271 observations de l'année 1932-1933 (1^{er} octobre 1932, 1^{er} octobre 1933) nous avons trouvé 164 malades ayant présenté des éruptions

sériques, c'est-à-dire 60,51 %, et cela sans tenir compte des sujets qui ont pu présenter d'autres manifestations de la maladie sérique. Dans ces conditions, il nous semble qu'on pourrait majorer cette statistique de 5 à 10 %.

Tous ces malades étaient des enfants, et à presque tous on injectait du sérum pour la première fois.

Il est évident qu'avec des sujets adultes, souvent sensibilisés par une injection antérieure, ou bien plus aptes à réagir vis-à-vis du sérum, pour des multiples raisons, ces chiffres seront beaucoup plus élevés, de même que l'intensité des manifestations sériques sera plus grande.

D'ailleurs des communications récentes, insistent sur l'extrême fréquence actuelle des accidents sériques.

MM. Janbon, A. Balmès et Benau, à l'occasion d'une épidémie de diphtérie soignée en 1929-1930 à l'hôpital Suburbain de Montpellier, publient à la Société de Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier (mars 1930) une note sur la fréquence des accidents sériques.

Ils considèrent la constance des accidents sériques, comme étant la règle chez les enfants traités par le sérum antidiphtérique.

Sur le total de leurs malades 97 % ont présenté des accidents sériques. L'urticaire a été constant. Huit pour cent des cas ont présenté des phénomènes arthralgiques, et 11 % des tuméfactions ganglionnaires. Dans deux cas s'est déclarée une

maladie sérique typique, dont l'évolution a été manifestement plus grave que la diphtérie initiale ; un de ces cas s'est compliqué d'une paralysie radiculaire du membre supérieur.

Nous insistons sur ces chiffres, car il nous semble que c'est en tenant compte de cette fréquence, qu'on peut apprécier l'action d'une thérapeutique dirigée contre les accidents sériques.

Pathogénie des accidents sériques

Avec la pathogénie des accidents sériques on entre dans le domaine des hypothèses.

Pourtant, certaines d'entre elles se sont montrées capables de conduire à des méthodes prophylactiques efficaces.

Au début, on a considéré que les accidents sériques, étaient provoqués par l'introduction dans l'organisme d'une substance toxique contenue dans le sérum injecté, et on a essayé, sans succès, de découvrir cette substance. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un trouble résultant des modifications subies par les toxines microbiennes, ou les corps microbiens eux-mêmes, attaqués par le sérum thérapeutique. Mais il n'est pas douteux qu'un sérum de cheval normal, injecté à un sujet normal, peut déclencher la maladie sérique. Cette dernière ne dépend donc essentiellement ni des propriétés des anticorps, ni de la coexistence de la maladie. C'est donc essentiellement en tant qu'*albumine étrangère* qu'agit le sérum.

Dans ces conditions, par quel phénomène sont déclenchés les accidents ?

Les travaux sur l'anaphylaxie, sur le choc hém-

clasique, sur les phénomènes colloïdaux et la flocculation orientent vers d'autres voies.

Les accidents sériques immédiats (du premier quart d'heure) présentent tous les caractères cliniques et biologiques du choc hémoclasique de Widal.

Les accidents de réinjection, soit accidents généraux, soit phénomènes locaux, sont analogues aux phénomènes d'anaphylaxie décrits par Ch. Richet et Portier, de séroanaphylaxie décrits par Arthus. La première injection de sérum réalise l'inoculation préparante, la deuxième, après un délai déterminé, fait fonction d'injection déchainante.

Quant aux manifestations sériques tardives et à la maladie du sérum, survenant après une seule injection, l'hypothèse la plus séduisante a été exposée par Pirquet. En effet, il faut un certain laps de temps pour qu'un sujet neuf soit sensibilisé, en moyenne de 7 à 15 jours. Pirquet a constaté, et d'autres avec lui, qu'après une injection de sérum, l'élimination de l'albumine étrangère se poursuivait pendant au moins trois semaines. Ainsi la même albumine, capable de déterminer l'état de sensibilité, est également capable de déclancher les accidents, puisqu'elle persiste après le laps de temps nécessaire à l'organisme pour se sensibiliser.

Il nous semble donc qu'on peut accepter, pour expliquer les accidents sériques, ces hypothèses de choc hémoclasique, ou anaphylactique, bien que le mécanisme intime de ces phénomènes soit encore assez obscur.

M. Lumière explique d'ailleurs d'une façon très claire, par le mécanisme physico-chimique des phénomènes colloïdaux, de la floculation, les accidents anaphylactiques, et la pathogénie des accidents sériques, généraux, locaux ou focaux, précoces ou tardifs.

La maladie sérique débute donc avec l'introduction d'un sérum hétérogène dans l'organisme, les modifications humorales se produisent dès ce moment, et les manifestations cliniques plus ou moins tardives, ne sont que les témoins manifestes de ces modifications occultes.

Il résulte que, toute thérapeutique destinée à combattre ces accidents sériques, devra être appliquée avant même d'introduire le sérum et continuée aussi longtemps que celui-ci n'est éliminé.

Voilà pourquoi il nous a semblé que l'éphédrine, dont on peut prolonger impunément l'emploi chez des sujets jeunes et non tarés, et qui par ailleurs s'est montrée efficace dans des manifestations anaphylactiques analogues, pourrait combattre les accidents sériques.

Pour les mêmes raisons la technique adoptée par M. Lévy, a été de la donner une heure avant l'injection, et de continuer par doses fractionnées pendant 14 à 15 jours.

Quant au mécanisme intime de son action, nous ne savons s'il faut invoquer une influence sur l'état humoral, ou une modification de la sensibilité vago-sympathique.

Les traitements jusqu'à présent employés contre les accidents sériques.

Ils sont de deux ordres : curatif et prophylactique.

Nous n'insistons pas sur le *traitement curatif*. Contre les accidents brutaux l'adrénaline est le médicament héroïque. Son action étant plus rapide et peut-être plus énergique que celle de l'éphédrine, elle peut paraître plus indiquée que cette dernière contre ces accidents brutaux. Nous n'avons jamais essayé l'éphédrine dans ces cas.

Contre la maladie sérique, on a utilisé surtout le *salicylate de soude* et le *chlorure de calcium*. Lesné, qui nie toute action préventive au chlorure de calcium, lui reconnaît une importante action curative,

On a essayé également l'*autosérothérapie intraveineuse* (Pico) ou *sous-cutanée* (Flandin) de même que l'*autohémothérapie* (Ravaut, Didier, Quénu).

Ce qui nous intéresse surtout, sont les *méthodes prophylactiques* jusqu'à présent employées, car c'est pour essayer de réduire le nombre des accidents sériques, ou d'en diminuer l'intensité, que nous avons expérimenté l'éphédrine.

Les règles de prophylaxie générale de toute sérothérapie devront être suivies : faire d'emblée une dose massive de sérum ; la répéter à intervalles rapprochés pour que les modifications humorales n'aient pas le temps de se produire ; continuer des petites doses de sérum pendant longtemps, si on craint la possibilité de complications nécessitant une reprise active de la sérothérapie.

Il faut se servir de sérums préparés de façon à éviter le plus possible les accidents sériques : sérum chauffé et vieilli de l'Institut Pasteur, sérums antidiphthériques purifiés.

Chez les sujets prédisposés à ces accidents, c'est-à-dire chez ceux qui ont déjà reçu dans le passé une injection, ou qui souffrent d'une affection faisant partie du groupe de la diathèse colloïdo-clasique, il ne faudra jamais injecter le sérum en une seule fois, mais avoir recours à la méthode de Besredka.

Ces précautions se montrent efficaces pour éviter les réactions précoces, mais le plus souvent ne mettent pas à l'abri des accidents tardifs.

Contre ces accidents on a essayé un grand nombre de remèdes.

L'injection d'*hyposulfite de soude* à 5% additionné par parties égales au sérum à injecter (Lumière et Chevrotier, Ravaut).

L'opothérapie hépatique ou thyroïdienne.

Le professeur Vincent conseille, tant à titre prophylactique que curatif, une solution de *salicylate et benzoate de soude* à parties égales (Communica-

tion à l'Académie de Médecine, 19 avril 1932).

Pauzat et Lévy ont essayé le *sérum de convalescent* de maladie sérique.

Legrand s'est servi de la *pancréatine*, associée aux cachets de phénacétine, aspirine, magnésie calcinée.

On a essayé également les *peptones*.

Les effets de toutes ces médications sont variables. Il semble que c'est encore avec l'*adrénaline*, qu'on ait obtenu les meilleurs résultats prophylactiques. Mais outre l'inconvénient que présente les injections répétées d'adrénaline, l'action de ce médicament paraît plus rapide, plus énergique, mais moins prolongée que celle de l'éphédrine.

C'est pourquoi il a semblé à M. Lévy, que l'adrénaline pourrait être remplacée dans le traitement prophylactique des accidents sériques, par l'éphédrine, qui a la même constitution chimique que la première, dont l'action est plus lente, mais plus durable, et qui par ailleurs est plus facile à administrer, car efficace par voie buccale.

Outre cette analogie de constitution chimique des deux médicaments, ce sont encore les bons résultats obtenus avec l'éphédrine dans l'asthme, l'urticaire et en général dans toutes les manifestations d'un état anaphylactique, qui ont fait penser à son utilisation contre les accidents sériques.

L'éphédrine. Etude pharmacodynamique, et applications thérapeutiques.

Il nous semble intéressant, avant de parler des résultats que nous avons obtenus, d'énumérer quelques-unes des propriétés pharmacodynamiques de l'éphédrine et des applications thérapeutiques de cette drogue, tant en France qu'à l'étranger.

Pour l'étude pharmacodynamique, nous nous sommes inspiré de l'excellent mémoire de Paul Boyer et Jeanne Lévy, paru dans le *Bulletin des Sciences pharmacologiques* (n° 7, juillet 1928).

L'éphédrine est un alcaloïde, retiré pour la première fois en 1877 par Jamanashi et Nagai, de l'*Ephedra vulgaris*. Cette éphédrine naturelle est une base, fusible à 39°5-40°5, qui dévie à gauche la lumière polarisée. D'autres éphédrines naturelles ont été isolées, mais elles nous intéressent moins.

En 1920, Späth et Göhring ont réussi à faire la synthèse complète de toutes les éphédrines ; la plus importante est l'éphédrine de synthèse racémique ou éphétonine. En clinique on se sert surtout des sels de l'alcaloïde, parfois du sulfate, et presque toujours du chlorhydrate.

Soit *chlorhydrate d'éphédrine naturelle gauche*, soit *chlorhydrate d'éphédrine de synthèse racémique*, ou *chlorhydrate d'éphétonine*, l'action de ces deux produits est très voisine.

Les principales propriétés pharmacodynamiques du produit sont les suivantes :

1^o *Action sur la pression artérielle.* — D'après Jansen, à la dose de 0 gr. 40 par voie intramusculaire, elle provoque une élévation de la tension artérielle de 30 à 50 mm. de Hg ; la pression commence à s'élever dans les 15 premières minutes et atteint son maximum au bout de 45 à 60 minutes. L'effet hypertensif de l'éphédrine durerait 4 heures environ. Les doses plus fortes n'ont pas d'action plus marquée.

De tous les effets physiologiques de l'éphédrine, c'est celui que nous avons étudié de plus près, pour essayer de tirer des renseignements en ce qui concerne la quantité et le nombre de doses à donner aux malades, pour les maintenir sous l'effet constant de la drogue. Nous n'avons pas pu tirer des conclusions aussi nettes. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point, en étudiant la façon dont nous avons donné l'éphédrine.

2^o L'éphédrine a un effet vaso-constricteur très net.

3^o Sur le cœur, l'éphédrine a une action plutôt dépressive.

4^o Elle modifie la formule sanguine, provoquant après une première phase de leucopénie neutrophile,

une deuxième phase de leucocytose neutrophile.

5° Elle a une action très nette sur la respiration, car elle relâche la musculature bronchique, d'où son emploi dans l'asthme.

Enfin nous n'insistons pas davantage sur les autres propriétés phamacodynamiques de l'éphédrine, car elles nous intéressent beaucoup moins.

Ces différentes propriétés de l'éphédrine, rendent compte de son emploi dans les états hypotensifs (maladies infectieuses, maladie d'Addison).

Son action sur l'asthme a été particulièrement étudiée (Mouzon, *Presse Médicale*, 1927) et c'est sans doute dans cette affection que son emploi s'est trouvé le plus efficace, tant à titre préventif, que curatif. Elle s'est montrée supérieure à l'adrénaline, grâce à ses deux propriétés, qui sont également celles que nous avons essayé de mettre à contribution dans le traitement de la maladie sérique, à savoir : *son activité par la voie buccale, et la longue durée de son action.*

On a expérimenté l'éphédrine dans d'autres manifestations anaphylactiques, et plusieurs auteurs ont publié des beaux succès thérapeutiques, dans la migraine (Chen), la fièvre de foin (Berger, Kämmerer et Dorer), dans l'urticaire (Walther et Fränckel).

A notre connaissance, elle n'a pas encore été largement utilisée dans le traitement des accidents sériques. Tout au moins pas de la façon dont nous la préconisons, *à titre préventif et administrée d'une façon prolongée.* Taterka et Hirsch ont employé

l'éphédrine à la place de l'adrénaline dans des maladies sériques déclarées et ont noté une amélioration nette dans plusieurs cas.

Elias publie une observation d'urticaire sérique, améliorée par l'éphédrine.

C'est la communication de M. P.-P. Lévy à l'Académie de Médecine (mai 1933) qui signale pour la première fois, les résultats fort intéressants obtenus dans la prévention de la maladie sérique au moyen de l'injection d'éphédrine.

Le traitement des accidents sériques par l'éphédrine.

Les malades que nous avons eu l'occasion de soigner sont au nombre 70. Mais 15 n'ayant pas été suivis d'une manière régulière (ou ayant quitté l'hôpital avant le quinzième ou seizième jour de l'injection sérique, sans qu'on puisse exercer un contrôle efficace) nous ne retenons que le chiffre de 55 pour établir nos résultats.

La majorité était des adultes (46), un plus petit nombre des enfants, entre 3 et 15 ans (9). Tous présentaient des angines diphtériques ou pseudo-diphtériques graves, ayant nécessité une ou plusieurs injections massives, sous-cutanées ou intramusculaires, de sérum antidiphtérique, non purifié, de l'Institut Pasteur. Il s'agissait soit du sérum de Roux, dosé à 300 unités par cmc., soit du sérum antidiphtérique nouveau, plus concentré, à 1.000 unités antitoxiques par cmc.

Un certain nombre de ces malades (12) avait déjà reçu, pour des raisons diverses, une injection de sérum (antitétanique, antidiphtérique, antirougeole).

Un plus grand nombre encore avait consommé

de la viande de cheval crue. Tous ces malades ont été traités par l'éphédrine. Le produit dont nous nous sommes servi, nous a été fourni par la pharmacie de l'hôpital : c'est du chlorhydrate d'éphédrine naturel.

Nous l'avons donné de la manière suivante :

1^o Un comprimé d'éphédrine une heure avant l'injection de sérum.

2^o Jusqu'au quatorzième jour, on a fait absorber régulièrement un comprimé semblable, toutes les huit ou toutes les six heures, même la nuit, (c'est-à-dire 3 à 4 par vingt-quatre heures).

3^o Les doses que nous avons adoptées sont les suivantes :

1 centigramme pour les enfants de 1 à 4 ans ;

2 centigrammes pour les enfants de 4 à 9 ans ;

3 centigrammes pour les enfants au-dessus de 9 à 10 ans
et pour les adultes.

Au cours de nos recherches nous avons essayé de nous rendre compte de la meilleure façon d'appliquer la méthode.

Une première question s'est posée : l'injection d'éphédrine est-elle supérieure à la voie buccale ?

A priori, étant donné ce qu'on connaît des propriétés de l'éphédrine, les deux voies doivent agir d'une manière analogue.

Les essais effectués ont confirmé cette façon de voir, et il ne nous a pas semblé obtenir de meilleurs résultats avec l'éphédrine en injections.

Dans certains cas de diphtérie grave, il était important de ne pas différer d'une heure l'emploi du sérum, aussi avons-nous donné la première dose d'éphédrine en injection, et nous l'avons fait suivre, 10 minutes à un quart d'heure après, de l'injection sérique. Pour les doses ultérieures, la technique habituelle, avec l'éphédrine par voie buccale.

Cette façon de faire est peut-être à conserver, quand la malignité de l'affection qu'on traite ne permet pas de temporiser plus de 10 à 15 minutes. Mais, en règle générale, nous avons abandonné les injections et nous nous servons exclusivement de comprimés d'éphédrine.

Deuxième question : la quantité et l'intervalle des doses sont-ils bien choisis ?

Somme toute que cherchons-nous ? A maintenir le sujet sous l'influence de la drogue, tant que dure l'état particulier créé dans l'organisme par l'injection de sérum.

Les doses que nous avons choisies, sont celles dont on se sert habituellement pour combattre les crises d'asthme. D'un autre côté, d'après certaines expériences sur la pression artérielle, il semble que 4 à 5 centigrammes d'éphédrine provoquent une élévation donnée de la pression artérielle, et que des doses supérieures n'ont pas d'effet plus énergique. Il nous semble donc que 3 et à la rigueur 4 centigrammes d'éphédrine, doivent suffire chez l'adulte. Nous nous sommes toujours contenté de 3 centigrammes, préférant augmenter le nombre des doses.

Combien de comprimés d'éphédrine faut-il donner par jour, pour que le malade soit sous l'effet constant du médicament?

Nous avons essayé de répondre à cette question en choisissant un test facilement contrôlable de l'action de l'éphédrine : la tension artérielle, mais nos recherches dans ce sens n'ont pas été concluantes.

Nous avons pris la tension artérielle d'une dizaine de sujets : les uns présentaient une angine diphtérique et étaient traités par du sérum, d'autres avaient une angine banale, n'ayant pas nécessité la sérothérapie, trois ou quatre étaient convalescents de scarlatine. A tous nous avons fait prendre de l'éphédrine, et nous avons suivi les variations de la pression artérielle d'heure en heure; mais ces variations étaient minimales (10 à 20 mm. de Hg.) et non constantes.

Il paraît pourtant que l'action du médicament ne dure pas plus de 4 à 5 heures, aussi y aurait-il intérêt peut-être à augmenter le nombre des doses.

A un certain nombre de malades nous avons fait prendre 4 comprimés par jour, et les résultats nous ont paru meilleurs.

En résumé, pour le moment, nous conseillons la technique suivante : *un comprimé d'éphédrine une heure avant l'injection de sérum, et ensuite 4 comprimés par 24 heures, pendant 14 jours.*

Inconvénients de la méthode.

L'intolérance à l'éphédrine se manifeste par : céphalée, nausées, vomissements, gastralgies, coliques et diarrhée, métrorragies, transpiration, accélération du pouls.

Nous n'avons jamais constaté le moindre symptôme fâcheux. Une seule fois il s'agissait d'une jeune femme présentant des signes nets de basedowisme ; le sixième jour du traitement, comme elle accusait des légers malaises, avec tendances lypothimiques et accélération du pouls, nous avons diminué les doses d'éphédrine. La malade a quitté le service sans présenter aucune réaction sérieuse (observation n° 3).

L'éphédrine ne détermine pas des phénomènes d'accumulation, aussi peut-on la continuer très longtemps, sans qu'il en résulte le moindre accident d'intoxication chronique.

Il faut pourtant bien dire que nos malades étaient tous des sujets jeunes, non tarés, et que c'est peut-être la raison pour laquelle nous n'avons constaté aucun signe d'intolérance.

Chez les sujets âgés, les hypertendus, les cardiaques, les insuffisants hépatiques ou rénaux, les basedowiens, il faudra se méfier, commencer par des doses plus petites et tâter ainsi la susceptibilité du malade.

Résultats.

Nous avons traité par l'éphédrine 55 malades, dont 46 adultes et 9 enfants, et nous avons obtenu les résultats suivants :

I. — *Vingt-sept malades n'ont présenté aucune réaction sérique : 49,09 % (obs. 1 à 6).*

Parmi ces malades il y avait 20 adultes et 7 enfants. Les uns n'avaient reçu qu'une seule injection de sérum (obs. n° 1). La majorité avait reçu plusieurs et même plusieurs injections de sérums différents (obs. n° 2).

Une seule malade avait été traitée, 9 ans auparavant, par du sérum antidiphtérique, à tous les autres on injectait du sérum pour la première fois (obs. n° 6).

Enfin une autre malade consommait d'une façon régulière de la viande de cheval crue (obs. n° 5).

II. — *Vingt-huit malades ont présenté des réactions sériques, mais presque tous des réactions bénignes 50,91 %.* Il y avait 26 adultes et 2 enfants.

Nous avons classé les accidents observés en trois groupes :

1^o *Réactions légères* ; formées par des éléments cutanés réellement minimes, une plaque papuleuse autour du point de piquûre, ne dépassant pas les dimensions d'une pièce de cinq francs, une éruption urticarienne très limitée, prurit minime, et qui ne dure souvent que très peu de temps. Ce sont là des accidents qui auraient pu passer inaperçus, si nous n'avions examiné tous les jours, soigneusement, nos malades, en vue de ce travail (obs. nos 7 à 16).

2^o *Réactions moyennes* : les malades présentent une éruption non généralisée, le plus souvent urticarienne, s'accompagnant d'un prurit généralement modéré ; dans un certain nombre de cas éruption morbiliforme ou érythémateuse simple. Le tout ne dure jamais plus de 2 à 3 jours.

Parfois deux à trois éruptions légères, à plusieurs jours d'intervalle, durant chacune de quelques heures à un jour, jamais plus.

Ces éruptions sont isolées : pas de malaise général, arthralgies nulles ou insignifiantes, température normale, ou léger crochet à 38° pendant 24 heures. Ni œdème, ni albumine, ni adénopathie (obs. nos 17 à 21).

3^o *Réactions fortes*, où à l'éruption plus ou moins marquée, s'ajoutent le malaise général, de la température pendant quelques jours, mais dépassant rarement 38°-39°, des arthralgies, dans certains cas de l'œdème et de l'albuminurie (obs. nos 22 à 26).

Nous avons trouvé :

Réactions légères : 14, c'est-à-dire 50 % du nombre total des manifestations. Le plus souvent il s'agissait de sujets neufs (obs. n^{os} 8, 10, 11, 13, 15) mais un certain nombre de malades n'ont réagi que faiblement au sérum, bien qu'étant sensibilisés par une injection antérieure (obs. n^{os} 9, 12, 14) ou ayant consommé des produits pouvant les sensibiliser : viande de cheval crue, injection ou ingestion de sérum de cheval (obs. n^{os} 7 et 16).

Réactions moyennes : 8, c'est-à-dire 28 %.

Les uns recevaient du sérum pour la première fois (obs. n^{os} 19, 20) d'autres en avaient déjà eu antérieurement (obs. n^o 17, 18, 21).

Réactions fortes 6, c'est-à-dire 21 %.

Dans tous ces cas, il s'agissait de malades qui avaient reçu une ou plusieurs injections de sérum, avant d'être traités chez nous (obs. n^{os} 22, 23, 24, 25, 26).

En résumé, parmi les malades qui ont présenté des accidents sériques, malgré l'ingestion d'éphédrine, le plus grand nombre (78 %) n'ont eu à subir que des incidents minimes, ou très supportables.

Six seulement (ce qui fait 10 % environ du total de notre statistique) ont eu des réactions plus fortes, comparables à la vraie maladie sérique, et qui ont disparu rapidement sans séquelles.

Cette grande maladie sérique était la règle au

Bastion 29, avant l'application de l'éphédrine.

Nos malades sont presque tous des adultes, et l'on sait combien sont fréquents, et jusqu'à un certain point sérieux, les accidents sériques chez les adultes.

Il semble que chez l'enfant les résultats soient encore meilleurs. Dans sa communication à l'Académie de Médecine (23 mai 1933) M. P.-P. Lévy publie les chiffres suivants :

Huit sujets, ayant reçu une seule injection de sérum antidiphthérique à titre préventif : aucune réaction sérique.

Sur cinquante-cinq enfants traités par le sérum antidiphthérique d'une manière active, huit seulement ont présenté des accidents, dont sept des accidents légers, et un seul une réaction forte.

La réaction forte, et deux parmi les réactions légères étaient survenues chez des enfants réinjectés.

Malgré l'éphédrine il est en effet difficile d'éviter tout accident aux sujets déjà sensibilisés par des injections sériques, mais nous avons l'impression d'avoir diminué l'intensité de ces phénomènes.

Tels sont les résultats de nos observations. Ils appellent quelques commentaires.

Malgré l'éphédrine, la moitié de nos malades ont présenté des manifestations sériques. Mais leur nombre n'aurait-il pas été plus grand, en l'absence de cette médication ? Nous croyons que si, et l'enquête personnelle à laquelle nous nous sommes livré semble le prouver.

Pour quelle raison cette fréquence ? La plus grande sensibilité des sujets, due à des causes ignorées, l'extension actuelle de la sérothérapie ? Peut-être, en tous cas les faits sont indéniables. Si la moitié de nos malades ont présenté des manifestations sériques, 10 % ont éprouvé des réactions fortes, avec éruption étendue, prurit marqué, fièvre et courbature : le reste n'a fait que des accidents vraiment légers, souvent insignifiants, qui auraient pu passer inaperçus, si nous ne nous étions attaché à tout noter.

A ce point de vue les résultats que nous avons obtenus avec l'éphédrine nous paraissent vraiment intéressants, car elle atténue nettement, souvent jusqu'à les rendre imperceptibles pour les malades, l'intensité des réactions sériques.

Observations.

Nous reproduisons ici le résumé de 26 observations, sur les 70 que nous avons recueillies à l'hôpital du Bastion 29, dans le service de diphtérie de notre maître, M. Chevalley.

I. — Malades n'ayant présenté aucun accident sérique.

OBS. N° 1. — Robert B..., âgé de 15 ans 1/2. Entré le 28 avril 1933 pour angine diphtérique. Reçoit le même jour 60 cmc. de sérum antidiphtérique ancien (300 unités par cmc.).

Ephédrine : première dose en piqûre. Pendant 8 jours 3 comprimés à 0 gr. 03 ; pendant 6 jours 4 comprimés à gr. 03.

Aucun accident. Sorti le quinzième jour.

OBS. N° 2. — Jeanne A..., âgée de 19 ans. Entrée le 12 avril 1933, pour angine diphtérique grave. A reçu 300 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau (à 1.000 unités par cmc.) en 3 fois, à 24 heures d'intervalle (100 cmc. + 100 cmc. + 100 cmc.) et 50 cmc. de sérum antistreptococcique de l'Institut Pasteur.

Consomme souvent de la viande de cheval crue. Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03 pendant 14 jours.

Aucun accident. Sortie le trente-deuxième jour.

Obs. N° 3. — Suzanne C..., 20 ans, entrée le 27 avril 1933, pour angine diphtérique. Reçoit le 28 avril, 30 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau. Cette malade présente des signes de Basedowisme : exophtalmie, léger goitre. Pendant 6 jours on lui donne de l'éphédrine à la dose habituelle : 3 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures. Elle accuse quelques légers malaises : tendances lypothimiques, bouffées de chaleur, tachycardie. On diminue les doses d'éphédrine : 7 jours, 3 comprimés à 0-gr. 02.

Aucun accident. Sortie le seizième jour.

Obs. N° 4. — Christiane M..., 6 ans, entrée le 6 avril 1933. Reçoit le même jour 20 cmc. de sérum antidiphtérique ancien à titre préventif.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 01, pendant 14 jours.

Sortie le vingtième jour. Aucun accident.

Obs. N° 5. — Marcelle N..., 27 ans, entrée le 12 avril 1933, pour angine diphtérique. Reçoit 60 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau.

A pris beaucoup de viande de cheval crue.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03, pendant 14 jours.

Sortie le quatorzième jour. Aucun accident.

Obs. N° 6. — Jeanne R..., âgée de 25 ans, entrée le 24 mai pour angine suspecte. Reçoit le même jour, 30 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau.

A l'âge de 14 ans, a déjà été traitée pour une angine suspecte, et a eu plusieurs injections de sérum antidiphtérique.

Ephédrine : première dose en injection. Ensuite 4 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures, pendant 14 jours.

Le onzième jour crochet fébrile à 38°, ayant duré quelques heures.

Aucune autre manifestation sérique.

II. — Malades ayant présenté des accidents sériques.

Obs. N° 7. — Angèle D., 26 ans. Entrée le 31 avril 1933 pour une angine suspecte. Reçoit le 1^{er} mai 50 cmc. de sérum antidiptérique nouveau.

A consommé de la viande de cheval crue.

Ephédrine : 8 jours, 3 comprimés à 0 gr. 03 et pendant 5 jours, 4 comprimés à 0 gr. 03.

Le septième jour apparaissent quelques placards ortiés sur la cuisse, le ventre, les bras, mais qui ne durent que 4 à 5 heures. Sortie le vingt et unième jour.

Obs. N° 8. — Paulette P..., âgée de 28 ans, entrée dans le service le 24 avril 1933 pour angine diptérique. Reçoit le même jour 100 cmc. de sérum antidiptérique nouveau.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures, pendant 14 jours.

Le dixième jour, autour du point de piqûre, un piqueté rouge scarlatiniforme. Le onzième jour quelques points rouges sur les jambes, le douzième sur les avant-bras. Le treizième jour tout disparaît. Jamais de fièvre, ni de prurit. Aucun malaise général.

Obs. N° 9. — Pierre D..., âgé de 27 ans. Entré le 28 avril 1933, pour une angine diptérique. Reçoit le 29 avril 30 cmc. de sérum antidiptérique nouveau.

A eu du sérum antitétanique à titre prophylactique il a 7 ans.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03 par jour.

Le sixième jour éruption ortiée autour du point de piqure. Disparaît en 24 heures. Le huitième jour nouvelle éruption ortiée, sur l'abdomen, la cuisse droite et le dos, et qui ne dure également que 24 heures.

Jamais de fièvre, ni de malaise général.

OBS. N° 10. — Madeleine R..., âgée de 24 ans. Entrée le 8 avril 1933 pour angine suspecte. Reçoit le même jour 60 cmc. de sérum antidiphthérique nouveau.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03.

Sortie le troisième jour. Continue à prendre l'éphédrine chez elle. Son père, médecin, nous écrit qu'elle a eu les septième et huitième jours « quelques très légères douleurs dans les jambes, légère rougeur du bas-ventre accompagnée de prurit insignifiant. »

OBS. N° 11. — Bernadette B..., âgée de 23 ans. Entrée le 5 avril 1933 pour angine suspecte. Reçoit le lendemain 200 cmc. de sérum antidiphthérique nouveau, en deux fois. Le 7 avril 100 cmc. de sérum.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03.

Le lendemain de la première injection de sérum, quelques papules sur les deux flancs. Disparaissent en 24 heures.

Sortie le vingtième jour.

OBS. N° 12. — André L..., 18 ans. Entré le 14 mai 1933, pour une angine diphthérique. Reçoit le 15 mai 20 cmc. de sérum antidiphthérique nouveau.

A reçu il y a une dizaine d'années une grande quantité de sérum antitétanique. Le malade prétend qu'il s'agissait d'un tétanos traité et guéri par le sérum.

Ephédrine : 4 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures.

Le septième jour, autour du point de piqûre, apparition de 2 à 3 placards ortiés des dimensions d'une paume de main. Prurit très modéré. Aucun autre phénomène. Sortie le quatorzième jour.

OBS. N° 13. — Robert B..., âgé de 30 ans. Entré le 15 mai 1933 pour une angine diphtérique. Reçoit le même jour 30 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau. Avant d'entrer dans le service a déjà eu la veille, en ville, du sérum.

Ephédrine : 4 comprimés à 0 gr. 03.

Les huitième et dixième jours de l'injection, le malade dit avoir eu une petite plaque érythémateuse autour du point de piqûre, mais le lendemain on ne constate plus rien. Aucun autre phénomène. Sortie le quinzième jour.

OBS. N° 14. — Eugène B..., âgé de 29 ans, entré le 5 mai 1933 pour angine suspecte. Reçoit le même jour 40 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau.

Aurait déjà eu du sérum, au cours d'une rougeole.

Ephédrine : 4 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures.

Le huitième jour placard morbiliforme autour des points de piqûre. Pas de prurit. Disparaît en quelques jours.

OBS. N° 15. — Paulette S..., âgée de 19 ans. Entrée le 2 mai 1933 pour une angine suspecte. Reçoit le 3 mai 50 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau.

Ephédrine : 3 jours, 3 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures ;
11 jours, 4 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures.

Le huitième jour, légère éruption ortiée autour du point de
piqûre. Prurit modéré. Disparaît en 48 heures.

OBS. N° 16. — Marcelle T..., âgée de 18 ans. Entrée le 2 juin
1933 pour angine diphtérique. Reçoit le 3 juin 80 cmc. de
sérum antidiphtérique nouveau.

Ephédrine : première en injection ; 4 comprimés à 0 gr. 03
par 24 heures.

A eu du sérum de cheval par voie buccale.

Les neuvième, dixième, onzième jours apparaissent, d'après
les dires de la malade, de légères plaques érythémateuses,
au-dessus du genou, sur la cuisse, ou sur l'abdomen. Elles sont
prurigineuses ; elles ne durent que 10 minutes à un quart
d'heure. Nous n'avons jamais rien constaté.

OBS. N° 17. — Antoine C..., 24 ans. Entré le 29 avril 1933,
pour une angine diphtérique. Reçoit le 1^{er} mai 30 cmc. de
sérum antidiphtérique nouveau. A eu du sérum antidiphtérique
il y a 10 ans.

Ephédrine : pendant 7 jours, 3 comprimés à 0 gr. 03 ; les
7 derniers jours, 4 comprimés à 0 gr. 03.

Le septième jour, éruption ortiée généralisée qui disparaît en
24 heures. Prurit modéré.

Le dixième jour, nouvelle éruption, localisée sur les cuisses
et disparaissant en 24 heures. Sortie le vingtième jour.

OBS. N° 18. — Jean V..., âgé de 16 ans. Entré le 16 avril
1933 pour angine diphtérique. Reçoit le 17 avril 100 cmc. de

sérum antidiphtérique nouveau. Le lendemain nouvelle dose de 50 cmc.

Il aurait été vacciné contre la diphtérie. Il y a deux ans, il a eu une piqûre de sérum antitétanique, à titre préventif.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03. Le premier comprimé d'éphédrine est pris 24 heures seulement après l'injection du sérum.

Le huitième jour éruption ortiée, isolée, sans fièvre, sur la peau de l'abdomen, autour du point de piqûre, et disparaissant en 24 heures. Le onzième jour éruption ortiée généralisée, prurit très marqué. Disparaît en 24 heures, brusquement.

OBS. N° 19. — Jeanne V..., 40 ans. Entrée le 9 avril 1933 pour angine diphtérique. Reçoit 90 cmc. de sérum antidiphtérique ancien.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures. Le dixième jour autour des points de piqûre un léger piqueté scarlatiniforme. De même aux coudes, aux genoux. Un peu de céphalée ; arthralgies légères. Tous ces phénomènes disparaissent au bout de 3 jours.

OBS. N° 20. — Julienne R..., âgée de 25 ans. Entrée le 6 avril 1933 pour angine suspecte. Reçoit 60 cmc de sérum antidiphtérique ancien. Le lendemain 100 cmc. de sérum.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures.

Le cinquième jour apparaissent deux à trois papules autour des points de piqûre. Pas de prurit. Le sixième jour l'éruption se généralise. Prurit modéré. Disparaît en 4 jours.

OBS. N° 21. — Paulette B..., âgée de 18 ans. Entrée le 5 avril 1933 pour angine suspecte. Reçoit 50 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures. A eu il y a 4 ans du sérum antidiphtérique à titre préventif.

Le quatrième jour apparition autour du point de piqure d'une plaque ortiée. Le septième jour, la malade sort de l'hôpital malgré son éruption.

Elle rentre quelques heures après, avec un érythème généralisé. Prurit modéré. Pas de fièvre, pas d'arthralgies. Disparaît au bout de 5 jours.

Obs. N° 22. — Odette C..., 25 ans. Entrée le 11 avril 1933 pour une angine diphtérique. Reçoit le même jour 60 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau. Le lendemain on fait 200 cmc. de sérum en deux fois.

A eu du sérum antitétanique il y a 5 ans.

Ephédrine : 3 comprimés à 0 gr. 03 pendant 14 jours.

Le sixième jour, grosse éruption ortiée généralisée. Prurit marqué. Œdème de la face et malléolaire. Pas d'albuminurie. Température à 37°. Aucun autre phénomène. Le tout cède en 3 jours.

Obs. N° 23. — Olga B..., 35 ans, entrée pour angine diphtérique. Reçoit 40 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau.

Ephédrine : première en injection ; ensuite 3 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures.

A eu dans son enfance une chorée avec atteinte cardiaque. A l'auscultation du cœur : souffle mitro-aortique très net.

Le dixième jour de l'injection sérique, présente une éruption urticarienne absolument généralisée, avec arthralgies marquées. Le tout disparaît en 4 jours.

Obs. N° 24. — Germain L..., âgée de 27 ans, entre le 27 avril 1933 pour une angine phlegmoneuse. On lui fait 2 cmc. de propidon. Le 28 mars prélèvement positif (bacille de Löffler) à la suite duquel on fait 30 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau.

Il y a 7 ans il a déjà fait une angine diphtérique, soignée par du sérum.

Ephédrine : 9 jours, 3 comprimés à 0 gr. 03, et 6 jours, 4 comprimés à 0 gr. 03.

Six jours après l'injection sérique, état syncopal avec pouls ralenti à 56, vomissements, pâleur intense, nécessitant une thérapeutique tonicardiaque énergique. Deux jours après, apparaissent des phénomènes arthralgiques (poignets droit et gauche) en même temps qu'un léger œdème de la lèvre supérieure.

On continue éphédrine, tonicardiaques (ouabaine par voie buccale) et salicylate de soude. Les douleurs articulaires cèdent rapidement (en trois jours), le myocarde reprend sa tonicité, et tous les phénomènes disparaissent au bout de 8 jours.

Le malade sort guéri le 19 avril, le vingt-troisième jour de son entrée.

Dans ce cas on pourrait se demander s'il s'agit uniquement d'accidents sériques, ou de myocardite diphtérique, tout au moins associée.

Obs. N° 25. — Andrée L..., 20 ans, entrée le 24 mai 1933 pour angine suspecte. Amygdalite rouge ; prélèvement fait en ville positif ; prélèvement fait dans le service : bacilles courts.

Traitée pour son angine en ville, elle a eu le 6 mai une injection de sérum antidiphtérique dont elle ne peut préciser la quantité. Quelques jours après cette injection se déclare une maladie

sérique tellement intense (arthralgies, prurit, érythème généralisé, œdème presque généralisé) que le médecin interrompt la sérothérapie. Cette maladie sérieuse dure une dizaine de jours. L'angine n'étant pas tout à fait guérie, comme on hésite à faire du sérum, on l'envoie à l'hôpital.

Le 24 mai (c'est-à-dire 18 jours après la première injection) elle reçoit dans le service 20 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau.

Ephédrine : première en injection ; 4 comprimés à 0 gr. 03 par 24 heures.

Le lendemain, 25 mai, à une heure du matin, éruption ortiée des avant-bras et de l'abdomen.

Le 26, l'éruption est absolument généralisée, le prurit extrêmement marqué. Le prurit dure 2 à 3 jours, s'atténue progressivement.

Prurit et éruption disparaissent le 29 mai. La maladie a duré en tout 5 jours ; elle a été, d'après les dires de la malade, beaucoup moins marquée que la première fois.

OBS. N° 26. — Roger E., 11 ans 1/2, entré le 17 mai 1933 pour une angine diphtérique. Reçoit le même jour 10 cmc. de sérum antidiphtérique nouveau.

Ephédrine : 4 comprimés à 0 gr. 02 par jour.

A pris beaucoup de viande de cheval crue.

Le septième jour éruption urticarienne sur la moitié inférieure de l'abdomen. Le neuvième jour cette éruption disparaît. Le dixième jour élévation fébrile à 38° s'accompagnant d'une éruption ortiée absolument généralisée ; œdème de la face ; arthralgies. L'éruption disparaît en 2 jours, les arthralgies durent 4 jours.

Conclusions

1° L'ingestion de chlorhydrate d'éphédrine constitue un moyen efficace et simple de prévenir ou d'atténuer les accidents sériques.

2° Le médicament doit être donné par voie buccale de la manière suivante :

Le premier comprimé d'éphédrine, une heure avant l'injection de sérum.

Jusqu'au quatorzième jour, faire absorber régulièrement un comprimé semblable, toutes les six heures, même la nuit.

Adopter les doses de :

1 centigramme pour les enfants de 1 à 4 ans.

2 centigrammes pour les enfants de 4 à 9 ans.

3 centigrammes pour les enfants de 9 à 15 ans et pour les adultes.

3° Il est indispensable de commencer le traitement avant l'injection de sérum et de le poursuivre pendant 14 jours, c'est-à-dire aussi longtemps que peuvent durer les phénomènes anaphylactiques.

4^o Nous n'avons constaté aucun incident imputable à l'ingestion d'éphédrine. Il y a lieu toutefois de discuter les indications de ce traitement chez les personnes âgées, ou atteintes d'une affection chronique des grands appareils.

Vu : le Doyen, ROUSSY. Vu : le Président de la thèse, BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Sur les accidents sériques.

Achard (Ch.) — Maladie du sérum (Journal des Praticiens, 25 oct. 1930, p. 689).

Clément. — La maladie sérique (Le Progrès Médical, 28 nov. 1925).

Janbon, Balmes et Benau. — Note sur la fréquence des accidents sériques au cours d'une épidémie récente (Archives de la Soc. de Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc, 28 mars 1930).

Lereboullet. — La diphtérie. Baillière, édit.

Lesné. — Les accidents sériques (Médecine infantile. Paris, 1925).

Lumière. — La vie, la maladie et la mort, phénomènes colloïdaux. Masson édit., 1928.

Roger, Widal, Teissier. — Nouveau Traité, t. VII.

Weissenbach et Dreyfus. — Les accidents sériques. Prophylaxie, traitement. Doin, édit. où on trouvera une bibliographie plus détaillée de la question.

II. — Sur le traitement des accidents sériques.

Legrand. — Quelques observations sur l'action préventive de la pancréatine contre les accidents sériques (Soc. de Médecine de Paris, 11 déc. 1931).

Lesné, Blamoutier et Lefèvre. — Le traitement des accidents sériques (Semaine des hôpitaux de Paris, 1925, p. 97).

Pauzat et Lévy (Jacques). — Traitement préventif de la maladie sérique, par le sérum de convalescent de la maladie sérique (Soc. de Médecine et Chirurgie de Bordeaux, 17 déc. 1931).

Taterka et Hirsch. — Zur therapie der serumkrankheit (Medizinische Klinik, 19 oct. 1928).

Vincent (H.). — Sur un mode de traitement préventif et curatif des réactions sériques par la médication benzo-salicylée (Bul. de l'Académie de Médecine, 19 avril 1932).

Weissenbach et Dreyfuss. — Prophylaxie et traitement des accidents sériques (Hôpital, 1926, p. 14).

III. — Sur l'éphédrine et le traitement des accidents sériques.

Berger. — Le traitement de la fièvre des foins par l'éphétonine (Klinische Wochenschrift, 1927, n° 49).

Boyer (Paul) et Lévy (Jeanne). — Etude pharmacodynamique de l'éphédrine (Bull. des Sciences pharmacologiques).

Elias. — Traitement de l'urticaire par l'éphétonine (Romania Medicală, 1928, n° 18).

Kämmerer et Dorer (Dr). — L'éphétonine dans la fièvre des foins (Medizinische Wochenschrift, 1927, n° 42).

Levent. — L'éphédrine (Gazette des Hôpitaux, 26 mars 1928).

Mouzon. — L'éphédrine dans l'asthme (Presse Médicale, 1927).

Lévy (P. P.). — Sur une méthode simple et efficace de prévention des accidents sériques, au moyen de l'ingestion d'éphédrine (Bull. de l'Académie de Médecine, 23 mai 1933).

Taterka et Hirsch. — Medizinische Klinik, 19 oct. 1928.

Walter-Fränckel. — L'action de l'éphétonine dans l'urticaire (Medizinische Klinik, 1928, n° 47).

